

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-503522

(P2004-503522A)

(43) 公表日 平成16年2月5日 (2004. 2. 5)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>

F 1

テーマコード (参考)

C 07 C 231/02

C 07 C 231/02

4 H 0 0 6

C 07 C 67/08

C 07 C 67/08

4 H 0 3 9

C 07 C 69/76

C 07 C 69/76

Z

C 07 C 233/65

C 07 C 233/65

C 07 C 269/06

C 07 C 269/06

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-510426 (P2002-510426)  
 (86) (22) 出願日 平成13年6月12日 (2001. 6. 12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年12月12日 (2002. 12. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/006655  
 (87) 国際公開番号 W02001/096282  
 (87) 国際公開日 平成13年12月20日 (2001. 12. 20)  
 (31) 優先権主張番号 100 29 139.2  
 (32) 優先日 平成12年6月14日 (2000. 6. 14)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 501073862  
 デグサ アクチエンゲゼルシャフト  
 ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ ベ  
 ニクゼンブラッツ 1  
 (74) 代理人 100061815  
 弁理士 矢野 敏雄  
 (74) 代理人 100094798  
 弁理士 山崎 利臣  
 (74) 代理人 100099483  
 弁理士 久野 琢也  
 (74) 代理人 100114890  
 弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ  
 ンハルト  
 (74) 代理人 230100044  
 弁理士 ラインハルト・アインゼル  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミドまたはエステル製造法

## (57) 【要約】

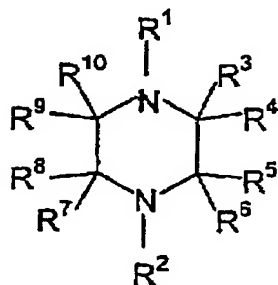
本発明には、アミドまたはエステルをカルボン酸およびアミン成分またはアルコール成分から 1, 3, 5-トリアジンの存在下ならびに場合によっては有機溶剤および第3アミンの存在下に製造する方法の特許の保護が請求されており、この場合には、第3アミンとして (二) 環式ジアミンまたはこれからトリアジン成分と一緒に形成された付加物は、トリアジン成分に対して好ましい化学量論的割合の 0.30~1.10 で使用され；カルボン酸とアミン成分またはアルコール成分との化学量論的割合は、0.2~5.0 であり、カルボン酸とトリアジン成分とのモル比は、0.5~1.5 である。カルボン酸成分としては、アミノ酸、例えば N 保護されたアミノ酸およびペプチドがこれに該当し、アミン成分としては、(C 保護された) アミノ酸または C 保護されたペプチドがこれに該当する。好ましい 1, 3, 5-トリアジンとしては、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン (CDMT) が使用され、環式ジアミンとしては、N, N'-ジメチル-1, 4-ピペラジンが使用される。また、-80~+150℃の温度の場合に有機溶剤の存在下で実施される前記方法と共に本発明には、(二) 環式ジアミンと 1, 3, 5-トリアジンとからなる付加物の特許の保護が請求されている。本発明による方法によれば、公知技術水準と比較して、短い反応時間で高い収率が達成され、第3アミン塩基の明らかに少ない廃棄物量が生じる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アミドまたはエステルをカルボン酸およびアミン成分またはアルコール成分から 1, 3, 5-トリアジンならびに第 3 アミンまたはトリアジン-アミン付加物の存在下および場合によっては有機溶剤の存在下に製造する方法において、第 3 アミンとして一般式 I

## 【化 1】

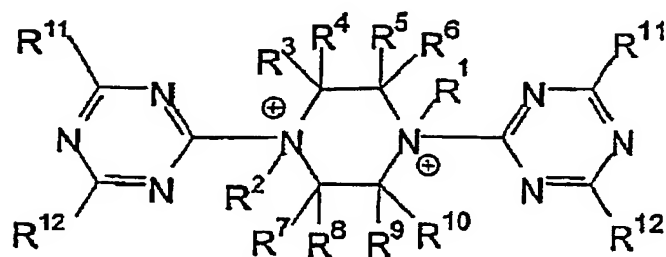


(I)

10

で示される (二) 環式ジアミンまたはこれから一般式 II

## 【化 2】



2X

(II)

20

〔上記式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ CH<sub>3</sub> を表わすかまたは一緒になって - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 橋を表わし、R<sup>3</sup> ~ R<sup>12</sup> は、互いに独立に = H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルコキシ、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリールを表わし、ならびに 2X は、1 個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup> もしくは HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、またはスルフェート陰イオンもしくは有機カルボキシレート陰イオンを表わす〕で示される、トリアジン成分と一緒に形成された付加物、または化合物 I および / または II の任意の混合物を使用することを特徴とする、アミドまたはエステルの製造法。

30

## 【請求項 2】

カルボン酸成分としてアミノ酸、有利にエナンチオマー純粋のアミノ酸およびその誘導体、例えば少なくとも 1 個の遊離カルボキシル基を有する N 保護されたペプチドならびに一般式 R-COOH [式中、R は場合によっては 1 個以上の C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>14</sub>、-シクロアルキルで置換された C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>、-アリールである] で示されるカルボン酸を使用する、請求項 1 記載の方法。

40

## 【請求項 3】

アミン成分としてアミノ酸、有利にエナンチオマー純粋のアミノ酸およびその誘導体、例えばそれぞれ少なくとも 1 個の遊離アミノ基を有する N 保護されたアミノ酸または C 保護されたペプチド、または一般式 R-NH<sub>2</sub> [式中、R は場合によっては 1 個以上の C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>、-アルキルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>14</sub>、-シクロアルキルで置換された C<sub>6</sub> ~ C<sub>14</sub>、-アリールである] で示される化合物を使用する、請求項 1 または 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

クロル置換された 1, 3, 5-トリアジン成分を使用する、請求項 1 から 3 までのいずれ

50

か1項に記載の方法。

【請求項5】

1, 3, 5-トリアジンとして2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン (CDMT) を使用する、請求項1から4までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

環式ジアミンとしてN, N'-ジメチル-1, 4-ピペラジンを使用する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

二環式ジアミンとしてジアザビスクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) を使用する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項8】

カルボン酸成分を装入し、引続き環式ジアミン、トリアジン成分ならびに最終的にアミン成分またはアルコール成分を添加する、請求項1から7までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

反応を-80~+150℃、有利に-20~+40℃、特に有利に-5~+25℃の温度で実施する、請求項1から8までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

反応を有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、メチル-第三ブチルエーテル、酢酸エチルエステル、ハロゲン化溶剤、例えばジクロロメタンまたはこれらからなる任意の混合物の存在下で実施する、請求項1から9までのいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項11】

環式ジアミンとトリアジン成分との化学量論的比が0.30~1.10の間、殊に0.30~0.75の間、特に有利に0.47~0.53の間にある、請求項1から10までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

カルボン酸とアミン成分またはアルコール成分との比が0.2~5.0、有利に0.80~1.20である、請求項1から11までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

カルボン酸とトリアジン成分とのモル比が0.5~1.5、有利に0.95~1.0である、請求項1から12までのいずれか1項に記載の方法。

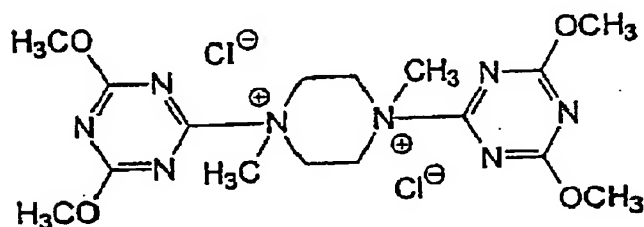
30

【請求項14】

式 (III)

【化3】

(III)



40

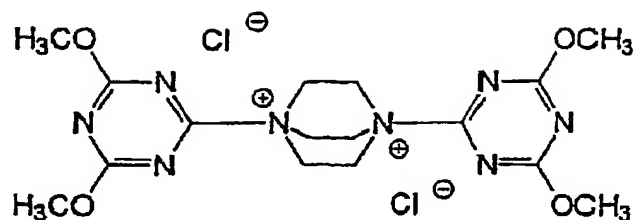
で示される付加物を使用する、請求項1から13までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

式 (V)

【化 4】

(V)



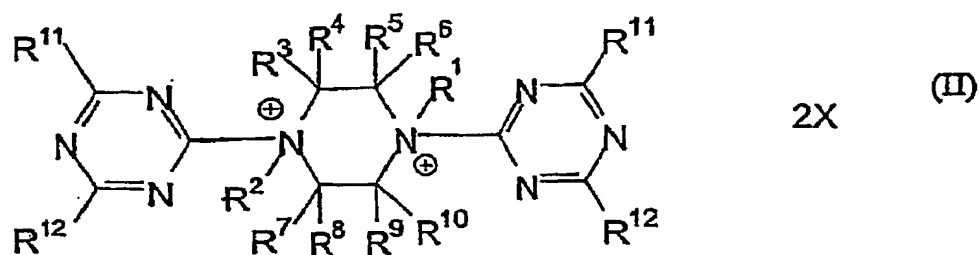
10

で示される付加物を使用する、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

式 (I I)

【化 5】



20

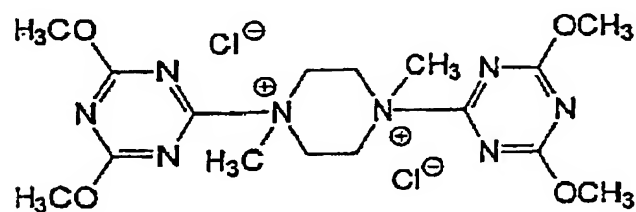
〔式中、 $R^1 \sim R^{12}$  は、互いに独立に  $=H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ -アルコキシ、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリールを表わし、ならびに  $2X$  は、1 個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  もしくは  $HSO_4^-$ 、またはスルフェート陰イオンもしくは有機カルボキシレート陰イオンを表わす〕で示される化合物。

【請求項 17】

30

式 (I I I)

【化 6】



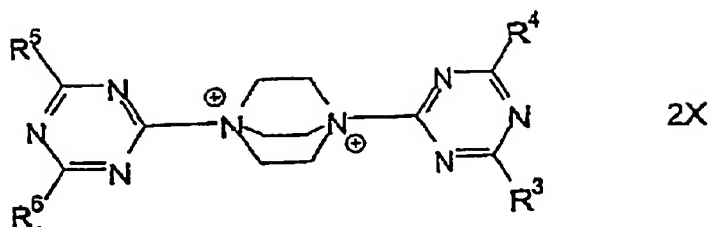
40

で示される、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 18】

一般式 (I V)

## 【化7】



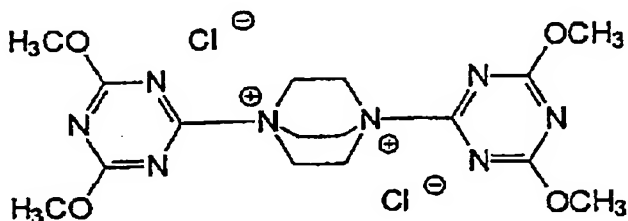
10

【式中、 $R^1 \sim R^6$  は、互いに独立に  $=H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$  -アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  -アルコキシ、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリールを表わし、ならびに  $2X$  は、1個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  もしくは  $HSO_4^-$ 、またはスルフェート陰イオンもしくは有機カルボキシレート陰イオンを表わす】で示される化合物。

## 【請求項19】

式(V)

## 【化8】



20

で示される、請求項18記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明の対象は、アミドまたはエステル製造法である。

30

## 【0002】

一般に確立され刊行物に詳細に記載された、アミドまたはエステルを製造するための方法は、カップリング試薬としての1, 3, 5-トリアジン(1, 3, 5-triazine)を少なくとも1当量使用しながらカルボン酸とアミンまたはアルコールとをカップリングして望ましいアミドまたはエステルに変えることである[Z. J. Kaminski, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 2901-2904; Z. J. Kaminski, Synthesis 1987, 917-920; L. Alig et al., EP 0381033, 1990; P. A. Hippskind et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 7033-7036; E. C. Taylor et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 1261-1266]。この場合、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン(CDMT)は、最も効率の高いトリアジン成分であることが判明した。付加的に、この方法の場合には、第3アミンの形で塩基の化学量論的当量(少なくとも1当量)の存在が必要とされ、その際には、殆んど専らN-メチルモルホリンが使用される。

## 【0003】

これに関連して、“当量”の概念は、定義によれば、アミド生成物の理論的収量の計算に関連して使用される成分のモル含量に対する当該の大きさ(例えば、1, 3, 5-トリアジンまたは第3アミン)のモル量であるか、またはアミド生成物の理論的収量の計算に関連する成分が多数の反応性官能基を含む場合(例えば、ジカルボン酸の場合)には、反応性官能基のモル量である。

50

## 【0004】

上記方法は、良好な収量ないし極めて良好な収量で望ましい生成物を生じ、また既に多数の多種多様な使用について成果を収めたことが記載された。即ち、なにかんずく、この方法では、製薬学的に重要なアミド、殊にペプチドおよびエステルを得ることができる。カルボン酸としては、ペプチド合成のために、N-保護されたアミノ酸またはC末端ペプチドを使用することができ、アミンとしては、典型的にはカルボキシル保護されたアミノ酸またはN末端ペプチドが使用される。

## 【0005】

このようなカルボン酸またはアミンのカップリングは、ペプチドの工業的に特に重要な結合種を生じ、そのためにこのカップリング方法は、広く知られており、商業的に高度な重要性を有している。また、1, 3, 5-トリアジンおよび第3アミンの代わりに、これら2つの成分からの相応する付加物を使用することができる [M. Kunishima et al., Tetrahedron 1999, 55, 13159-13170] が、しかし、このことは、付加的な分離工程を必要とする。

## 【0006】

しかし、前記方法は、多様に証明された使用にも拘わらず、アミド合成およびペプチド合成またはエステル合成の範囲内で幾つかの重大な欠点を有している：即ち、通常使用される塩基のN-メチルモルホリンは、比較的高い分子量を有し、相応して大量の廃棄物量をまねく。従って、低い分子量を有する第3アミンの使用は、原子の経済性の理由ならびに生態学的な視点から、とりわけそれによって本質的に減少された廃棄物量のために工業的使用の際に望ましいものであろう。しかし、残念なことに、これまで低い分子量の塩基を用いての全ての試験は、成果を収めないままである。

## 【0007】

これまでの方法のもう1つの欠点は、後処理段階に見出すことができる：実際に、第3アミンから形成された塩酸塩は、主に水中で溶解するが、しかし、有機溶剤中での顕著な溶解性も有している。この有機溶剤中での顕著な溶解性は、実際に第2のイオン電荷を第3アミン分子中に、例えば二塩酸塩を形成させながら導入することにより、減少させることができるが；しかし、これは、第2の塩基官能基の存在を必要とし、この場合この第2の塩基官能基は、その側で振盪の際に酸性溶液中でプロトン化させることができる。しかし、他の塩基官能基の導入は、塩基の分子量を増大させ、このことは、再び既に記載された廃棄物量および原子の経済性の負荷をまねく。

## 【0008】

また、90%未満の値でしばしば工業的な処理には不適當である収量も改善することが望ましい。

## 【0009】

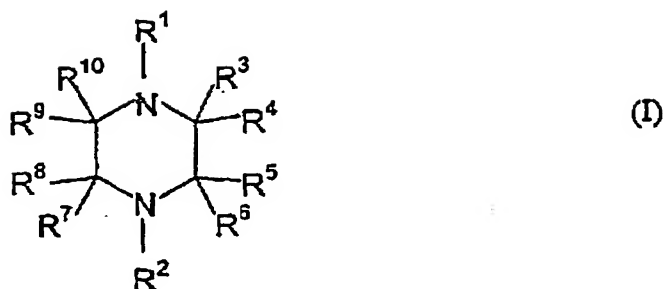
従って、アミドまたはエステルをカルボン酸およびアミン成分またはアルコール成分から1, 3, 5-トリアジンならびに第3アミンの存在下および場合によっては有機溶剤の存在下に製造する方法を開発し、その際付加的な第3アミンは、使用される1, 3, 5-トリアジン1モル当たりできるだけ低い分子量のみを有するという課題が課された。使用される第3アミンの全質量は、殊にこれまで殆んど専ら使用されていたN-メチルモルホリンの全質量を著しく下廻り、塩基は、2個の塩基官能基を含有するはずである。更に、新規のカップリング系を用いてよりいっそう短い反応時間で高い収量を達成することができるはずである。

## 【0010】

この課題は、第3アミンとして一般式 I

## 【0011】

## 【化9】



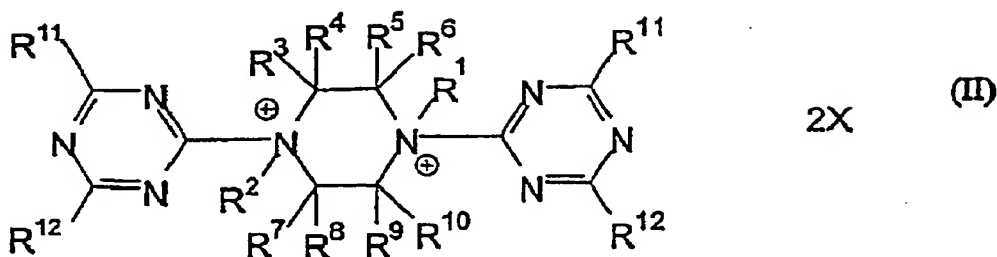
10

【0012】

で示される (二) 環式ジアミンまたはこれから一般式 I I

【0013】

【化10】



20

【0014】

〔上記式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ  $CH_3$  を表わすかまたは一緒になって  $-(CH_2)_2-$  橋を表わし、 $R^3 \sim R^{12}$  は、互いに独立に  $=H$ 、場合によっては 1 個以上の  $C_{1 \sim 10}$  -アルキル基で置換された  $C_{1 \sim 10}$  -アルキル、 $C_{1 \sim 10}$  -アルコキシ、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリール、殊に  $C_5$  - $_3$  -アリールを表わし、 $2X$  は、電荷平衡のための 1 個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  もしくは  $HSO_4^-$ 、スルフェート陰イオン、有機カルボキシレート陰イオン、例えば酢酸陰イオン、プロピオン酸陰イオンまたは安息香酸陰イオンを表わす〕で示される、トリアジン成分と一緒に形成された付加物、または化合物 I および/または I I の任意の混合物を使用する方法で解決される。

30

【0015】

この方法の場合には、意外なことに、1, 3, 5-トリアジンと一緒にそれぞれ第 3 アミノ基を有する本発明にとって本質的な (二) 環式ジアミンの使用は優れたカップリング系として作用させ、極めて良好ないし一般に 80% を上廻る定量的な収率でアミドまたはエステルを生じる。この場合、望ましい生成物は、公知技術水準から公知の形成速度を著しく凌駕する高い形成速度で得ることができる。この場合には、意外なことに、本発明にとって本質的な (二) 環式ジアミン成分は、化学量論的不足量で使用することもできる。 (二) 環式ジアミンを単に 0.5 当量使用する場合であっても、反応は、なお著しく効果的に進行する。

40

【0016】

また、極めて意外なことに、(二) 環式ジアミンの二官能性のために多数の可能なジアミン-トリアジン付加物が異なる電荷および化学的性質を有する中間体として考えることができるとしても、反応は高い収率で順調に進行する。

【0017】

カルボン酸の選択は、モノカルボン酸に限定されるのではなく、むしろ全ての種類のカルボン酸を含む。即ち、反応は、有利にアミノ酸、例えば  $\alpha$ -アミノ酸および  $\beta$ -アミノ酸、有利にエナンチオマー純粋のアミノ酸、N 保護されたアミノ酸、少なくとも 1 個の遊離

50

カルボキシル基を有するN保護されたペプチドならびに一般式 $R-COOH$ 〔式中、Rは場合によっては1個以上の $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-7}$ -アルキルおよび $C_{3-4}$ -シクロアルキルで置換された $C_{6-14}$ -アリールである〕で示されるカルボン酸の使用の際に極めて効果的に成功する。例示的にRとして(第三ブチル)-フェニルが記載される。

#### 【0018】

アミン成分としては、同様に全種類のアミンを使用することができる。殊に、この方法は、有利にエナンチオマー純粋の形のアミノ酸、例えば $\alpha$ -アミノ酸および $\beta$ -アミノ酸、アミン成分としてのそれぞれ少なくとも1個の遊離アミノ基を有するC保護されたアミノ酸またはC保護されたペプチド、または一般式 $R-NH_2$ 〔式中、Rは場合によっては1個以上の $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-7}$ -アルキルおよび $C_{3-4}$ -シクロアルキルで置換された $C_{6-14}$ -アリールである〕で示される化合物を使用する場合に適している。

#### 【0019】

アルコール成分としては、遊離ヒドロキシル基を有する全化合物を使用することができる。

#### 【0020】

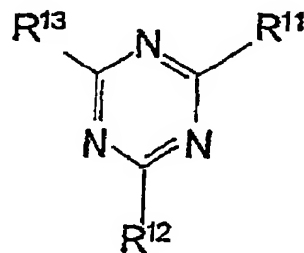
従って、本方法は、特に相応する適当なカルボン酸成分およびアミン成分から出発して縮合反応の範囲内でペプチド結合の結合によってペプチドを製造するのにも適している。このようなものとしては、アミノ官能基および保護されたカルボキシル官能基を有するN-末端ペプチドまたは遊離カルボキシル官能基および保護されたアミノ官能基を有するC-末端ペプチドが機能する。この反応は、特に形成率および形成速度に関連して特に有効に進行する。この場合、一般的なカップリング試薬、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)の場合に重大な問題を生じるラセミ化は、起こらない。

#### 【0021】

1, 3, 5-トリアジン成分は、有利にクロル置換された1, 3, 5-トリアジンであり、次の一般構造式：

#### 【0022】

#### 【化11】



#### 【0023】

〔式中、基 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ無関係に14個までの炭素原子を有するO-アルキル、有利に $OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、14個までの炭素原子を有するO-アリール、14個までの炭素原子を有するアルキル、18個までのN(アルキル)<sub>2</sub>、ClおよびBrを表わし、 $R^{13}$ は、Clを表わす〕を有している。

#### 【0024】

特に好適な1, 3, 5-トリアジン成分として、本発明には、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン(CDMT)が設けられている。しかし、反応は、1, 3, 5-トリアジンフラグメントを有する別の誘導体、例えば2, 4-ジクロロ-6-メトキシ-1, 3, 5-トリアジンまたは塩化シアヌルを使用する場合にも成功する。

#### 【0025】

2個の第3アミノ基を有する環式ジアミンとして、有利には、N, N'-ジメチル-1, 50



4-ピペラジンが使用されるが、しかし、この化合物種の別の代表例、例えば二環式ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)または1,4-ジエチルピペラジンは、本発明にとって極めて好適であることが判明した。

【0026】

カップリング反応は、通常、カルボン酸をアミンまたはアルコールと一緒にそれぞれトリアジンおよび(二)環式ジアミンの存在下で実施することにより実施される。好ましくは、カルボン酸が装入され、次に2個の第3アミノ基を有する(二)環式ジアミンが添加され、引続きそれぞれ使用されるトリアジン成分が添加される。最終的には、アミン成分またはアルコール成分が添加される。しかし、添加の順序は、この順番に確定されている必要はない。むしろ、反応の実施は、個々の成分の添加の任意の順序でも可能である。

10

【0027】

反応は、本方法の場合に有利に $-80^{\circ}\text{C} \sim +150^{\circ}\text{C}$ 、特に有利に $-20^{\circ}\text{C} \sim +40^{\circ}\text{C}$ 、殊に $-5^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ の反応温度で実施される。

【0028】

また、本発明には、反応を有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、メチル第三ブチルエーテル、酢酸エチルエーテル、ハロゲン化された溶剤、例えばジクロロメタンまたはこれらからなる任意の混合物の存在下で実施することができることが設けられている。

【0029】

典型的には、反応は、カルボン酸とトリアジン成分との比がトリアジン成分のクロロ含量に依存して $0.50 \sim 1.50$ 、有利に $0.95 \sim 1.0$ である場合に最も良好に成功する。反応成分のカルボン酸およびアミンまたはアルコール成分は、十分に化学量論的に $0.2 \sim 5.0$ の広い範囲内で使用されることができ、この場合には勿論 $0.80 \sim 1.20$ の比が好ましい；が、しかし、これら2つの反応成分の中の1つは、過剰量で使用されてもよい。(二)環式ジアミンとトリアジン成分との比は、 $0.30 \sim 1.10$ 、殊に $0.30 \sim 0.75$ 、特に有利に $0.47 \sim 0.53$ の値である。

20

【0030】

上述したように、1,3,5-トリアジンおよび(二)環式ジアミンの添加の代わりに選択的にこれら2つの成分から形成された、場合によっては分離された付加物の添加を行なうことができ、このことは、本発明には同様に配慮されている(式IIおよびIV参照)

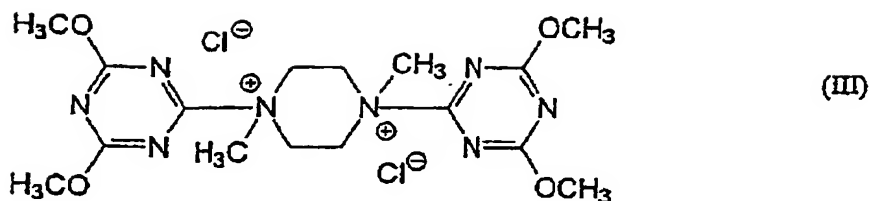
30

【0031】

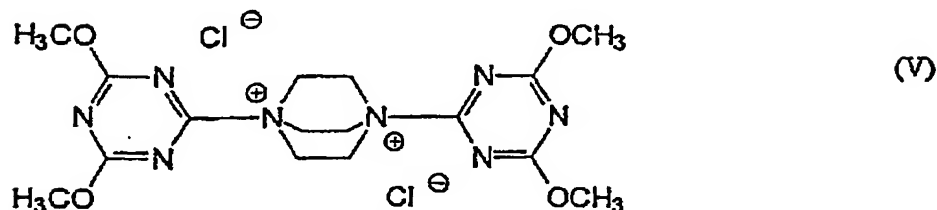
この場合には、本発明によれば、殊に次の特殊な式IIIおよびVを有する付加物は、有効であることが判明した：

【0032】

【化12】



10



## 【0033】

また、本発明には、製造法と共に、式 (I I) ~ (V) の化合物も特許の保護が請求され 20  
ている。

## 【0034】

(二) 環式第3ジアミンの有利に単に半化学量論的含量ならびに1, 3, 5-トリアジンの化学量論的含量を使用しながら新たに見い出されたカップリング系は、100%までの高い収率でアミドまたはペプチドの製造を可能にする。この収率は、公知技術水準からの結果を凌駕するだけでなく、本質的に僅かな廃棄物量を保証する。即ち、公知技術水準によりN-メチルモルホリンの使用しながら同じ収率を取る場合には、N, N'-ジメチル-1, 4-ピペラジンの本発明による使用の場合の2倍程度の廃棄物が生じる。絶対廃棄物量は、公知技術水準と比較してさらに減少する。それというのも、本発明により達成される収率は、よりいっそう高いからである。

30

## 【0035】

従って、総括的に云えば、本発明は、次の利点を有している：

(a) 公知技術水準と比較して高い収率。

## 【0036】

(b) 短い反応時間、それというのも反応は、既に1時間後に終結しているからである。

## 【0037】

(c) 第3アミン塩基の明らかに僅かな廃棄物量は、公知技術水準と比較される（一般に50未満ないし60%）。

## 【0038】

(d) 改善された水溶性と結び付いた、ビス塩酸塩の形成の可能性による生成物の改善され 40  
た分離。

## 【0039】

本発明には、アミドまたはエステルをカルボン酸およびアミン成分またはアルコール成分から1, 3, 5-トリアジンの存在下および場合によっては有機溶剤ならびに第3アミンの存在下に製造する方法の特許の保護が請求されており、この場合には、第3アミンとして(二)環式ジアミンまたはこれからトリアジン成分と一緒に形成された付加物を、トリアジン成分に対して好ましい化学量論的割合の0.30~1.10で使用され；カルボン酸とアミン成分またはアルコール成分との化学量論的割合は、0.2~5.0であり、カルボン酸とトリアジン成分とのモル比は、0.5~1.5である。カルボン酸成分としては、アミノ酸、例えばN保護されたアミノ酸およびペプチドがこれに該当し、アミ 50

ン成分としては、(C保護された)アミノ酸またはC保護されたペプチドがこれに該当する。好ましい1, 3, 5-トリアジンとしては、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン(CDMT)が使用され、環式ジアミンとしては、N, N'-ジメチルー1, 4-ピペラジンが使用される。また、-80~+150℃の温度の場合に有機溶剤の存在下で実施されうる前記方法と共に本発明には、(二)環式ジアミンと1, 3, 5-トリアジンとからなる付加物の特許の保護が請求されている。本発明による方法によれば、公知技術水準と比較して、短い反応時間で高い収率が達成され、第3アミン塩基の明らかに少ない廃棄物量が生じる。

#### 【0040】

次の実施例につき、本発明による方法の前記利点を詳説する：

10

実施例：

例1 (比較例)：

温度計を備えた100mlの三口フラスコ中にTHF10mlを装入し、それに4-第三ブチル安息香酸3.00ミリモルを添加した。次に、この混合物に攪拌しながらN-メチルモルホリン3.05ミリモルを滴加し、引続き2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン3.03ミリモル(CDMT)を添加した。次に、この混合物を1時間攪拌し、この反応混合物にベンジルアミン3.0ミリモルを滴加した。16時間の攪拌後、ジクロロメタン10mlならびに5%のクエン酸水溶液10mlを添加し、引続きこの相を分離し、有機相を順次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液10mlおよび水10mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。N-ベンジル-4-第三ブチル安息香酸アミドを白色固体として67%の収率で得ることができた。

20

#### 【0041】

温度計を備えた100mlの三口フラスコ中にTHF10mlを装入し、それに4-第三ブチル安息香酸3.00ミリモルを添加した。次に、この混合物に攪拌しながら1, 4-ジメチルーピペラジン1.55ミリモルを滴加し、引続き2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン3.03ミリモルを添加した。この混合物を1時間攪拌し、この反応混合物にベンジルアミン3.0ミリモルを滴加した。16時間の攪拌後、ジクロロメタン10mlならびに5%のクエン酸水溶液10mlを添加し、引続きこの相を分離し、有機相を順次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液10mlおよび水10mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。N-ベンジル-4-第三ブチル安息香酸アミドを白色固体として88%の収率で得ることができた。

30

#### 【0042】

例3：

温度計を備えた500mlの三口フラスコ中にTHF130mlを装入し、それに次いで4-第三ブチル安息香酸30.0ミリモルを添加した。次に、この混合物に攪拌しながら1, 4-ジメチルーピペラジン15.5ミリモルを滴加し、引続き2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン30.3ミリモルを添加した。次に、この混合物を1時間攪拌し、この反応混合物にTHF5ml中に溶解したベンジルアミン30.0ミリモルを滴加した。16時間の攪拌後、ジクロロメタン130mlならびに5%のクエン酸水溶液100mlを添加し、引続きこの相を分離した。水相を改めてジクロロメタン100mlと一緒に振出し、捕集された有機相を順次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液80mlおよび水45mlで洗浄し、その後に硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。N-ベンジル-4-第三ブチル安息香酸アミドを白色固体として99%を上廻る収率で得ることができた。

40

#### 【0043】

例4：

温度計を備えた100mlの三口フラスコ中にTHF10mlを装入し、それに次いで4-第三ブチル安息香酸3.00ミリモルを添加した。次に、この混合物に攪拌しながら1

50

、4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン1.55ミリモルを滴加し、引続き2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン3.03ミリモルを添加した。次に、この混合物を1時間攪拌し、この反応混合物にベンジルアミン3.0ミリモルを滴加した。16時間の攪拌後、ジクロロメタン10mlならびに5%のクエン酸水溶液10mlを添加し、引続きこの相を分離する。有機相を順次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液10mlおよび水10mlで洗浄し、その後に硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。N-ベンジル-4-第三ブチル安息香酸アミドを白色固体として66%の収率で得ることができた。

【0044】

例5：

温度計を備えた100mlの三口フラスコ中にTHF30mlを装入し、それに次いでピバリン酸6.00ミリモルを添加した。次に、この混合物に攪拌しながら1,4-ジメチルピペラジン3.2ミリモルを滴加し、引続き2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン6.5ミリモルを添加した。次に、この混合物を2時間攪拌し、この反応混合物に2-フェニルエチルアミン6.5ミリモルを徐々に滴加した。3時間の攪拌後、ジクロロメタン30mlならびに5%のクエン酸水溶液50mlを添加し、引続きこの相を分離し、水相を改めてジクロロメタン2×20mlで洗浄した。捕集された有機相を順次に水40ml、飽和炭酸水素ナトリウム溶液50mlおよび再び水40mlで洗浄し、その後に硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。N-フェニルエチル-ピバリン酸アミドを白色固体として90%の収率で得ることができた。

【0045】

例6：

ジクロロメタン15ml中の2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン2.66g(CDMT)およびBoc-Ser-OH3.32g(BOC-セリン:M=205.21)の攪拌された溶液に、冷却しながら滴下法で1,4-ジメチルピペラジン7.65ミリモルを、内部温度が-5~0℃の間にあるように添加した。次に、全部のCDMTが反応するまで0℃で攪拌を継続させた(約1時間)。次に、この反応混合物に-5~0℃でジクロロメタン7.5ml中のH-Val-OBzl\*p-トシレート5.69g(バリンベンジルエステル-p-トルエン-スルホネート:M=379.48)および1,4-ジメチルピペラジン0.89gを滴下法で添加し、その後に0℃でさらに2時間攪拌した。その後に、室温で14時間攪拌し、引続き溶剤をロータリーエバポレーターで除去し、残留物を酢酸エチルエステル45ml中に入れた。次に、生成された懸濁液を順次に水15ml、10%のクエン酸15ml、水15ml、飽和炭酸水素ナトリウム溶液15mlおよび最終的に水15mlで洗浄した。最終的に有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、その後に濾過し、真空中で濃縮させ、酢酸エチルエステル/石油エーテルから再結晶させた。生成物を85%の収率で得ることができた。

【0046】

例7：

100mlの三口フラスコ中にTHF20ml中の4-第三ブチル安息香酸6ミリモルおよびCDMT6.06ミリモルを装入し、この混合物に攪拌しながらジメチルピペラジン3.1ミリモルを滴加した。1時間の後、メタノール20mlを添加し、この混合物を16時間攪拌した。引続き、溶剤を留去し、得られた残留物に塩化メチレン20mlを添加し、5%のクエン酸と一緒に振出した。有機相を最初に飽和炭酸水素ナトリウム溶液30mlで洗浄し、引続き水30mlで洗浄し、次に硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後に溶剤を留去した。こうして、望ましいエステルを85%の収率で得ることができた。

【0047】

例8：

温度計を備えた100mlの三口フラスコ中にTHF10mlを装入し、それに次いで第三ブチル安息香酸3.00ミリモルを添加した。この混合物に攪拌しながら1,4-ジメ

チルピペラジン 3.05 ミリモルを滴加し、引続き 2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン 3.03 ミリモルを添加した。この混合物を 1 時間攪拌し、その後、この反応混合物にベンジルアミン 3.0 ミリモルを滴加した。16 時間の攪拌後、ジクロロメタン 10 ml ならびに 5 % のクエン酸水溶液 10 ml を添加し、引続きこの相を分離した。有機相を順次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 10 ml および水 10 ml で洗浄し、その後に硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーターを用いての濾過後に溶剤を除去した。こうした、N-ベンジル-第三ブチル安息香酸アミドを白色固体として 93 % の収率で得ることができた。

#### 【0048】

討論：

まさに収率に関連して、公知の合成法と比較した本方法の卓越性は、なにかんづく公知方法と直接に比較して N-メチルモルホリン（比較例 1 参照）を使用しながらそれぞれカルボン酸成分またはアミン成分としての第三ブチル安息香酸およびベンジルアミンのカップリング反応の例につき示されている。即ち、公知の系”CDMT（1.01 当量）／N-メチルモルホリン（1.017 当量）”を用いた場合には、単に 67 % の収率が達成され（比較例 1 参照）、これとは異なり、例えば CDMT（1.01 当量）および明らかに減少された 1,4-ジメチルピペラジン（0.517 当量）からなる本発明によるカップリング系を用いた場合には、88 % の著しく高められた収率を達成することができ（例 2）、添加技術を変え、増加されたバッチ量中での後処理を最適化した場合には、むしろ 99 % を上廻るようになお上昇させることができる（例 3）。

#### 【0049】

従って、経済的利点、例えば塩基の僅かな廃棄物量ならびに最適化された原子経済性と共に、1,3,5-トリアジンおよび環式ジアミンからなる本カップリング系を用いた場合には、カップリング系も改善された化学的効率で生じた。付加的に、反応時間は、著しく短縮されることができた：即ち、既に 1 時間（未満）の反応時間後に、定量的な変換が観察される。公知技術水準の N-メチルモルホリン 1.017 当量（比較例 1 参照）の代わりに、環式ジアミン、1,4-ジメチルピペラジン、1.017 当量を使用した場合には、公知技術水準のような 67 % の収率（比較例 1）の代わりに、93 % の上昇された収率が達成される（例 8）。

#### 【0050】

しかし、カップリング反応は、それぞれ第 3 アミノ基を有する別の（二）環式ジアミンを 1,4-ジメチルピペラジンとして用いた場合には、極めて効率的に進行する。即ち、ジアミノピシクロ [2.2.2] オクタン（DABCO）を使用した場合には、望ましいカップリング生成物を 66 % の収率で得ることができる（例 4）。例 5 は、新規のカップリング試薬が脂肪族カルボン酸のカップリングのために効率的に使用することもできることを証明する（収率：90 %）。その上、提案された方法は、有利に保護されていないアミノ酸または N 保護されたアミノ酸または相応するペプチドのカップリングのために適している。この場合に重要なことは、むしろ例 6 に証明されているように、付加的な官能基の存在が可能になることである。即ち、新規の系を用いてのカップリングは、BOC-Ser-OH および H-Val-OBzl から出発するカップリング生成物の合成の場合には、85 % の収率での高い効率で進行する（例 6）。

## 【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Dezember 2001 (20.12.2001)

PCT

WO 01/96282 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07C 233/65,  
233/05, 231/02, 697B, 67A8, C07K 1/00, 506, C07D  
487/08, 251/46 // (C07D 487/08, 241/50, 241/50)

Jürgen [DE/DE], Friedrich-Ebert-Straße 11, 83308 Traus-  
berg [DE], BARTHELEMY, Alois [DE/DE], Mautschberg  
6, 83530 Scheibsee [DE], HAEDEL, Boonika [DE/DE],  
Gröning 2, 83361 Kleinberg [DE].

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/06653

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN, Postfach  
850 833, 81635 München [DE].

(22) Internationales Anmeldedatum:  
12. Juni 2001 (12.06.2001)

(53) Bestimmungssprachen (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BD, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GR, GM, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(54) Bestimmungssprachen (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
europäisches Patent (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CG, CI, CM, GA, GN, GP, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(59) Angaben zur Priorität: 14. Juni 2000 (14.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungssprachen) Anschrift von  
US: DEGUSSA AG [DE/DE], Dr. Albert-Frank-Straße  
32, 83308 Trausberg [DE].

(72) Erfinder: and

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRÖGER, Harald  
[DE/DE], Akademiestraße 31, 63450 Hanau [DE], SANS,

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AMIDES OR ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMIDEN ODER ESTERN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing amides or esters from carboxylic acids and from an amino constituent or alcohol constituent in the presence of a 1,3,5-triazine and optionally in the presence of an organic solvent and of a tertiary amine. According to the invention, a (heterocyclic) diamine or an adduct formed therefrom with the triazine constituent is used as a tertiary amine in a preferred stoichiometric ratio of diamine to the triazine constituent ranging from 0.50 to 1.10; the stoichiometric ratio of carboxylic acid to the amino constituent or alcohol constituent should range from 0.2 to 5.0, and; the molar ratio of carboxylic acid to the triazine constituent ranges from 0.5 to 1.5. Amino acids such as N-protected amino acids and peptides serve as carboxylic acid constituents, and (C-protected) amino acids or a C-protected peptide serve as the amino constituent. 2-chlorine-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT) is used as the preferred 1,3,5-triazine, and the N,N'-dimethyl-1,4-piperazine is used as the cyclic diamine. In addition to this method, which can be carried out at temperatures ranging from -80 to +150 °C and in the presence of an organic solvent, the invention also relates to adducts comprised of (heterocyclic) diamine and 1,3,5-triazine. Compared to the prior art, higher yields with shorter reaction times are achieved using the described method, and distinctly smaller waste quantities of tertiary amine bases occur.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amid- oder Estern aus Carbonsäuren und einer Amino- oder Alkoholkomponente in Gegenwart eines 1,3,5-Triazins und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels sowie eines tertiären Amins, bei dem als tertiäres Amin ein (Heterocyclisches) Diamin oder ein daraus mit der Triazin-Komponente gebildetes Addukt im bevorzugten stöchiometrischen Verhältnis zur Triazin-Komponente von 0,50 bis 1,10 eingesetzt wird, das stöchiometrische Verhältnis von Carbonsäure zur Amino- bzw. Alkoholkomponente sollte zwischen 0,2 und 5,0 und das Molverhältnis von Carbonsäure zur Triazin-Komponente 0,5 bis 1,5 betragen. Als Carbonsäurekomponenten kommen Aminosäuren wie z.B. N-geschützte Aminosäuren und Peptide und als Amino-Komponente (C-geschützte) Aminosäuren oder ein C-geschütztes Peptid in Frage. Als bevorzugtes 1,3,5-Triazin wird 2-Chlor-4,6-Dimethoxy-1,3,5-Triazin (CDMT) und als cyclisches Diamin das N,N'-Dimethyl-1,4-Piperazin eingesetzt. Neben diesem Verfahren, das bei Temperaturen zwischen -80 und +150 °C, sowie in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchgeführt werden kann, beansprucht die vorliegende Erfindung auch Addukte aus (Heterocyclischem) Diamin und 1,3,5-Triazin. Mit dem vorliegenden Verfahren werden im Vergleich zum Stand der Technik höhere Ausbeuten bei kürzeren Reaktionszeiten erzielt und es fallen deutlich geringere Abfallmengen an tertiären Aminbasen an.

WO 01/96282 A1

WO 01/96282 A1



## Verfügen:

- mit internationalen Rechtschreibregeln
- wie Abkürzungen der Ansprüche geltend
- Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen e
- dazugehen

Zur Erklärung der Zeichnungs-Codes sind die anderen  
Abbildungen sind auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gesetze verwiesen.

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

## Verfahren zur Herstellung von Amiden oder Estern

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Amiden oder Estern.

Ein gängiges, etabliertes und in der Literatur eingehend beschriebenes Verfahren zur Herstellung von Amiden bzw. Estern ist die Kopplung einer Carbonsäure mit einem Amin bzw. Alkohol unter Einsatz von mindestens einem Äquivalent eines 1,3,5-Triazins als Kopplungsreagenz zum gewünschten Amid bzw. Ester [Z. J. Kaminski, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2901-2904; Z. J. Kaminski, *Synthesis* 1987, 917-920; L. Alig et al., EP 0381033, 1990; P. A. Hipskind et al., *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7033-7036; E. C. Taylor et al., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1261-1266]. Dabei hat sich 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) als effizienteste Triazinkomponente erwiesen. Zusätzlich erforderlich ist bei diesem Verfahren die Anwesenheit von stöchiometrischen Mengen (mindestens ein Äquivalent) einer Base in Form eines tertiärenamins, wobei fast ausschließlich N-Methylmorpholin verwendet wird.

Unter dem Begriff „Äquivalent“ versteht man in diesem Zusammenhang definitionsgemäß die molare Menge der betrachteten Größe (z.B. des 1,3,5-Triazins bzw. des tertiärenamins) bezogen auf den molaren Anteil der für die Berechnung der theoretischen Ausbeute des Amidprodukts relevanten eingesetzten Komponente bzw. – falls die für die Berechnung der theoretischen Ausbeute des Amidprodukts relevante Komponente mehrere reaktive funktionelle Gruppen beinhaltet (z.B. im Falle einer Dicarbonsäure) – der reaktiven funktionellen Gruppe.



WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 2 -

Die oben genannten Verfahren führen zu den gewünschten Produkten in guten bis sehr guten Ausbeuten und wurden auch bereits für eine große Anzahl unterschiedlichster Anwendungen erfolgreich beschrieben. So sind u.a. eine Vielzahl pharmazeutisch interessanter Amide, insbesondere Peptide, und Ester auf diesem Wege zugänglich. Als Carbonsäure kann zur Peptidsynthese eine N-geschützte Aminosäure bzw. ein C-terminales Peptid verwendet werden, als Amin kommt typischerweise eine Carboxyl-geschützte Aminosäure bzw. ein N-terminales Peptid zum Einsatz.

Die Kopplung solcher Carbonsäuren bzw. Amine führt zu der industriell besonders interessanten Verbindungsklasse der Peptide, weshalb diese Kopplungsmethode verbreitet ist und hohes kommerzielles Interesse besitzt. Alternativ kann anstelle des 1,3,5-Triazins und eines tertiärenamins auch ein entsprechendes Addukt aus diesen beiden Komponenten eingesetzt werden [M. Kunishima et al., *Tetrahedron* 1999, 55, 13159-13170], was allerdings einen zusätzlichen Isolierungsschritt erfordert.

Das vorbeschriebene Verfahren weist allerdings trotz der vielfältig belegten Anwendungen im Bereich der Amid- und Peptid- bzw. Estersynthese einige gravierende Nachteile auf:

So besitzt die üblicherweise verwendete Base N-Methylmorpholin eine relativ hohe Molekülmasse und führt entsprechend zu großen Abfallmengen. Die Verwendung eines tertiärenamins mit einer kleineren Molmasse wäre somit aus Gründen der Atomökonomie sowie aus ökologischer Sicht wünschenswert, nicht zuletzt wegen der dadurch wesentlich reduzierten Abfallmengen bei industriellen Anwendungen. Leider blieben aber bislang alle Versuche mit Basen kleiner Molmasse ohne Erfolg.

Ein weiterer Nachteil der bisherigen Verfahren ist in deren Aufarbeitungsstufen zu sehen: Zwar ist das aus dem tertiären Amin

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

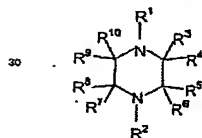
- 3 -

gebildete Hydrochlorid überwiegend in Wasser löslich, es besitzt allerdings auch eine merkliche Löslichkeit in organischen Solventien. Diese könnte zwar vermindert werden, indem eine zweite ionische Ladung in das tertiäre Aminmolekül, z. B. unter Ausbildung eines Dihydrochlorids, eingeführt wird; dies allerdings würde das Vorhandensein einer zweiten Basen-Funktion bedingen, die ihrerseits beim Ausschütteln in saurer Lösung protoniert werden kann. Das Einbringen weiterer Basenfunktionen erhöht jedoch die Molekularmasse der Base, was wiederum zu Lasten der bereits angesprochenen Abfallmengen und der Atomökonomie geht.

Verbesserungswürdig sind auch die Ausbeuten, die mit Werten < 90 % oftmals nicht für einen technischen Prozess geeignet sind.

Es hat sich daher die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Herstellung von Amiden oder Estern aus Carbonsäuren und einer Amin- bzw. Alkoholkomponente in Gegenwart eines 1,3,5-Triazins sowie eines tertiärenamins und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösemittels zu entwickeln, bei dem das zugesetzte tertiäre Amin nur eine möglichst kleine Molmasse pro mol eingesetztem 1,3,5-Triazin besitzt. Die Gesamtmasse des eingesetzten tertiärenamins sollte insbesondere erheblich unter der Gesamtmasse des bislang fast ausschließlich verwendeten N-Methylmorpholins liegen und die Base sollte zwei Basenfunktionalitäten enthalten. Darüberhinaus sollten mit dem neuen Kopplungssystem hohe Ausbeuten bei kürzerer Reaktionszeit zu erreichen sein.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einem Verfahren, bei dem als tertiäres Amin ein (bi-)cyclisches Diamin der allgemeinen Formel I



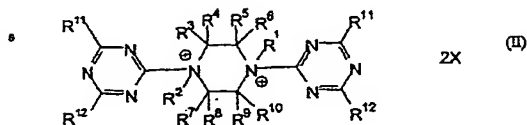
(I)

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 4 -

oder ein daraus mit der Triazin-Komponente gebildetes Addukt der allgemeinen Formel II



10 wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils für CH<sub>3</sub> oder gemeinsam für eine - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - Brücke stehen und R<sup>3</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander = H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Phenoxy oder Aryl, insbesondere C<sub>6-30</sub>-Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren C<sub>1-10</sub>-Alkylgruppen bedeuten, 2X ein oder mehrere Anionen zum Ladungsausgleich, vorzugsweise Halogenid-Ionen, wie z. B. Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> oder HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Sulfat, organische Carboxylatanionen, z.B. Acetat, Propionat oder Benzoat, bedeuten, oder beliebige Mischungen der Verbindungen I und/oder II eingesetzt werden.

20 Bei diesem Verfahren wurde überraschenderweise festgestellt, dass die Verwendung des erfindungswesentlichen (bi-)cyclischen Diamins mit jeweils tertiären Aminogruppen zusammen mit einem 1,3,5-Triazin als hervorragendes Kopplungssystem wirkt und zu den Amiden bzw. Estern in sehr guten bis quantitativen Ausbeuten von in der Regel >80 % führt. Die gewünschten Produkte werden dabei mit einer hohen Bildungsrate erhalten, die die aus dem Stand der Technik bekannten Bildungsraten merklich übertrifft. Überraschenderweise kann dabei die erfindungswesentliche (bi-)cyclische Diamin-Komponente auch in unterstöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Selbst bei Verwendung von lediglich 0,5 Äquivalenten an (bi-)cyclischem Diamin verläuft die Reaktion noch sehr effektiv.

WO 91/96282

PCT/EP91/06635

- 5 -

Außerst überraschend ist auch, dass die Reaktion mit hohen Ausbeuten glatt verläuft, obwohl aufgrund der Difunktionalität des (bi-)cyclischen Diamins mehrere möglichen Diamin-Triazinaddukte als Intermediate mit unterschiedlichen Ladungen und chemischen Eigenschaften denkbar sind.

Die Auswahl der Carbonsäuren ist nicht auf einfache Carbonsäuren beschränkt, sondern umfasst vielmehr alle Arten von Carbonsäuren. So gelingt die Reaktion sehr effizient bevorzugt bei Verwendung von Aminosäuren, z.B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren, und vorzugsweise von enantiomerenreinen Aminosäuren, N-geschützten Aminosäuren, N-geschützten Peptiden mit mindestens einer freien Carboxylgruppe sowie von Carbonsäuren der allgemeinen Formel  $\text{RCOOH}$  mit  $\text{R} = \text{C}_{6-14}\text{-Aryl}$ , gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $\text{C}_{1-10}$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_{1-17}$ -Alkyl und  $\text{C}_{3-14}$ -Cycloalkyl. Als Beispiel sei (t-Butyl)-Phenyl als R genannt.

Als Aminkomponente können ebenfalls sämtliche Arten von Aminen eingesetzt werden. Insbesondere eignet sich das Verfahren bei Verwendung von Aminosäuren, z.B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Aminosäuren, vorzugsweise in enantiomerenreiner Form, von C-geschützten Aminosäuren oder C-geschützten Peptiden, jeweils mit mindestens einer freien Aminogruppe, als Aminkomponente, oder eine Verbindung der allg. Formel  $\text{R-NH}_2$  mit  $\text{R} = \text{C}_{6-14}\text{-Aryl}$ , gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $\text{C}_{1-10}$ -Alkylgruppen,  $\text{C}_{1-17}$ -Alkyl und  $\text{C}_{3-14}$ -Cycloalkyl.

Als Alkoholkomponente können sämtliche Verbindungen mit einer freien Hydroxylgruppe verwendet werden.

Das Verfahren eignet sich somit in besonderer Weise auch zur Herstellung von Peptiden durch Knüpfung der Peptidbindung im Rahmen einer Kondensationsreaktion, ausgehend von entsprechend geeigneten Carbonsäure- und Aminkomponenten. Als solche fungieren

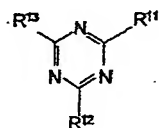
WO 01/06282

PCT/EP01/06655

- 6 -

N-terminale Peptide mit einer Aminofunktion und einer geschützten Carboxylfunktion bzw. C-terminale Peptide mit einer freien Carboxylfunktion und einer geschützten Aminofunktion. Diese Reaktion verläuft besonders effizient hinsichtlich Bildungsrate und Bildungsgeschwindigkeit. Eine Racemisierung, die ein erhebliches Problem bei gängigen Kopplungsreagenzien wie beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) darstellt, tritt dabei nicht auf.

Die 1,3,5-Triazin Komponente ist vorzugsweise ein Chlor-substituiertes 1,3,5-Triazin und weist folgende allgemeine Struktur auf:



wobei Reste  $R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils unabhängig die Bedeutungen O-Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ , O-Aryl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen,  $\text{N}(\text{Alkyl})_2$  mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, Cl und Br besitzen und  $R^{13}$  Cl bedeutet.

Als besonders geeignete 1,3,5-Triazin Komponente sieht die vorliegende Erfindung das 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) vor.

Allerdings gelingt die Reaktion auch bei Verwendung anderer Derivate mit einem 1,3,5-Triazinfragment, wie z.B. 2,4-Dichlor-6-methoxy-1,3,5-triazin oder Cyanurchlorid.

Als cyclisches Diamin mit zwei tertiären Aminogruppen wird vorzugsweise N,N'-Dimethyl-1,4-piperazin eingesetzt, aber auch andere Vertreter dieser Verbindungsklasse, wie das bicyclische Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO)

WO 01/96282

PCT/KP01/06655

- 7 -

oder das 1,4-Diethylpiperazin, haben sich für das erfindungsgemäße Verfahren als äußerst geeignet erwiesen.

- Die Kopplungsreaktion wird üblicherweise durchgeführt, indem man eine Carbonsäure mit einem Amin bzw. Alkohol in Gegenwart des jeweiligen Triazins und des (bi-)cyclischen Diamins durchführt. Vorzugsweise legt man Carbonsäure vor, gibt dann das (bi-)cyclische Diamin mit den beiden tertiären Aminogruppen hinzu, gefolgt von der jeweils eingesetzten Triazin-Komponente. Abschließend erfolgt die Zugabe der Amin- bzw. der Alkoholkomponente. Die Reihenfolge der Zugabe soll aber nicht auf diese Sequenz festgelegt sein. Vielmehr ist die Durchführung der Reaktion auch unter beliebiger Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Komponenten möglich.
- Die Reaktion wird beim vorliegenden Verfahren bevorzugt bei Reaktionstemperaturen zwischen  $-80^{\circ}\text{C}$  und  $+150^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $+40^{\circ}\text{C}$  und insbesondere zwischen  $-5^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.
- Die vorliegende Erfindung sieht auch vor, dass die Reaktion in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wie Tetrahydrofuran, Methyl-ter.-butylether, Essigsäureethylester, halogenierte Lösungsmittel, wie z.B. Dichlormethan, oder beliebigen Mischungen daraus durchgeführt werden kann.
- Typischerweise gelingt die Reaktion am besten, wenn das Verhältnis von Carbonsäure zur Triazin-Komponente in Abhängigkeit des Chloranteils der Triazin-Komponente bei 0,50 bis 1,50 und vorzugsweise zwischen 0,85 und 1,0 liegt. Die Reaktionspartner Carbonsäure und Amin bzw. Alkoholkomponente können weitgehend stöchiometrisch in weiten Bereichen zwischen 0,2 und 5,0 eingesetzt werden, wobei allerdings ein Verhältnis zwischen 0,80 und 1,20 zu bevorzugen ist; einer dieser beiden Reaktionspartner kann aber auch im Überschuss eingesetzt werden. Das

WO 01/96282

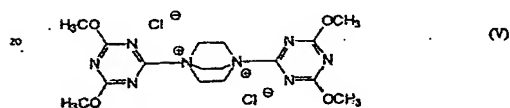
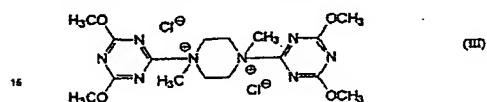
PCT/EP01/06655

- 8 -

Verhältnis zwischen (bi-)cyclischem Diamin und der Triazin Komponente sollte bei Werten zwischen 0,30 und 1,10, insbesondere zwischen 0,30 und 0,75 und besonders bevorzugt zwischen 0,47 und 0,53 liegen.

- 8 Wie erwähnt, kann anstelle der Zugabe des 1,3,5-Triazins und des (bi-)cyclischen Diamins alternativ die Zugabe des aus diesen beiden Komponenten gebildeten und ggf. isolierten Addukts erfolgen, was die vorliegende Erfindung ebenfalls berücksichtigt (vgl. Formeln II und IV).

- 10 Dabei haben sich erfindungsgemäß insbesondere Addukte mit folgenden speziellen Formeln III und V bewährt:



25

Neben dem Herstellungsverfahren beansprucht die vorliegende Erfindung auch die Verbindungen der Formeln (III) bis (V).

30

Das neu gefundene Kopplungssystem unter Verwendung von vorzugsweise lediglich halbstöchiometrischen Anteilen an einem (bi-)cyclischen tertiären

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 9 -

Diamin sowie stöchiometrischen Anteilen an einem 1,3,5-Triazin erlaubt die Herstellung von Amiden bzw. Peptiden mit hohen Ausbeuten von bis zu 100 %. Diese Ausbeuten übertreffen nicht nur die Ergebnisse aus dem Stand der Technik sondern garantieren darüberhinaus eine wesentlich geringere Abfallmenge. So fällt bei Annahme gleicher Ausbeuten unter Verwendung von N-Methylmorpholin gemäß Stand der Technik doppelt soviel Abfall an wie bei der erfindungsgemäßen Verwendung von N,N'-Dimethyl-1,4-piperazin. Die absolute Abfallmenge reduziert sich im Vergleich zum Stand der Technik darüberhinaus weiter, da auch die Ausbeuten höher liegen, die mit dem vorliegenden Verfahren erzielt werden.

Zusammenfassend besitzt das vorliegende Verfahren somit folgende Vorteile:

- (a) Höhere Ausbeuten verglichen mit dem Stand der Technik.
- (b) Kurze Reaktionszeiten, da i.A. die Reaktionen bereits nach 1 Stunde beendet sind.
- (c) Deutlich geringere Abfallmengen an tertiärer Aminbase verglichen mit dem Stand der Technik (in der Regel < 50 - 60 %).
- (d) Verbesserte Abtrennung des Produktes durch die Möglichkeit der Ausbildung eines Bis-Hydrochlorids, verbunden mit einer verbesserten Wasserlöslichkeit.

Die vorliegende Erfindung beansprucht ein Verfahren zur Herstellung von Amiden oder Estern aus Carbonsäuren und einer Amin- oder Alkoholkomponente in Gegenwart eines 1,3,5-Triazins und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels sowie eines tertiärenamins, bei dem als tertiäres Amin ein (bi-)cyclisches Diamin oder ein daraus mit der Triazin-Komponente gebildetes Addukt im bevorzugten stöchiometrischen Verhältnis zur Triazinkomponente von 0,30 bis 1,10 eingesetzt wird; das stöchiometrische Verhältnis von Carbonsäure zur



WO 91/96282

PCT/EP01/06655

- 10 -

Amin- bzw. Alkoholkomponente sollte zwischen 0,2 und 5,0 und das Molverhältnis von Carbonsäure zur Triazinkomponente 0,5 bis 1,5 betragen. Als Carbonsäurekomponenten kommen Aminosäuren wie z.B. N-geschützte Aminosäuren und Peptide und als Aminkomponente (C-geschützte) Aminosäuren oder ein C-geschütztes Peptid in Frage. Als bevorzugtes 1,3,5-Triazin wird 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) und als cyclisches Diamin das N,N'-Dimethyl-1,4-piperazin eingesetzt. Neben diesem Verfahren, das bei Temperaturen zwischen -80 und +150 °C, sowie in Gegenwart eines organischen Lösemittels durchgeführt werden kann, beansprucht die vorliegende Erfindung auch Addukte aus (bi)cyclischem Diamin und 1,3,5-Triazin. Mit dem vorliegenden Verfahren werden im Vergleich zum Stand der Technik höhere Ausbeuten bei kürzeren Reaktionszeiten erzielt und es fallen deutlich geringere Abfallmengen an tertiärer Aminbase an.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen diese Vorteile des Verfahrens gemäß Erfindung:

#### Beispiele:

##### Beispiel 1 (Vergleichsbeispiel):

In einem 100 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 10 mL THF vorgelegt und dazu 3.00 mmol 4-tert-Butylbenzoesäure gegeben. Zu dieser Mischung wurden dann unter Rühren 3.05 mmol N-Methylmorpholin hinzuge tropft und anschließend 3.03 mmol 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) zugegeben. Diese Mischung wurde dann 1 h gerührt und dieser Reaktionsmischung 3.0 mmol Benzylamin zugetropft. Nach 16-stündigem Rühren wurden 10 mL Dichlormethan sowie 10 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung hinzugefügt, die Phasen anschließend getrennt und die organische Phase nacheinander mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

WO 01/96282

PCT/EP01/06653

- 11 -

10 mL Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das N-Benzyl-4-*tert*-butylbenzoesäureamid wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 87% erhalten.

5 In einem 100 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 10 mL THF vorgelegt und dazu dann 3.00 mmol 4-*tert*-Butylbenzoesäure gegeben. Zu dieser Mischung wurden dann unter Rühren 1.55 mmol 1,4-Dimethyl-piperazin hinzuge tropft und anschließend 3.03 mmol 10 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Diese Mischung wurde 1 h gerührt und dieser Reaktionsmischung 3.0 mmol Benzylamin zugetropft. Nach 16-stündigem Rühren wurden 10 mL Dichlormethan sowie 10 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung hinzugefügt, die Phasen anschließend getrennt und die organische Phase nacheinander mit 10 mL 15 gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 mL Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das N-Benzyl-4-*tert*-butylbenzoesäureamid wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 88% erhalten.

20

Beispiel 3:

In einem 500 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 130 mL THF vorgelegt und dazu dann 30.0 mmol 4-*tert*-Butylbenzoesäure gegeben. Zu 25 dieser Mischung wurden dann unter Rühren 15.5 mmol 1,4-Dimethyl-piperazin hinzuge tropft und anschließend 30.3 mmol 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Diese Mischung wurde dann 1 h gerührt und zu dieser Reaktionsmischung 30.0 mmol Benzylamin gelöst in 5 mL THF, zugetropft. Nach 16-stündigem Rühren wurden 130 30 mL Dichlormethan sowie 100 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung hinzugefügt und die Phasen anschließend getrennt. Die wässrige Phase wurde erneut mit 100 mL Dichlormethan

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 12 -

ausgeschüttelt, die gesammelten organischen Phasen wurden nacheinander mit 80 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 45 mL Wasser gewaschen, danach mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das N-Benzyl-4-tert-butylbenzoesäureamid wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von > 99 % erhalten.

## Beispiel 4:

10 In einen 100 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 10 mL THF vorgelegt und dazu dann 3.00 mmol 4-tert-Butylbenzoesäure gegeben. Zu dieser Mischung wurden dann unter Rühren 1.55 mmol 1,4-Diazabicyclo [2.2.2]octan hinzuge tropft und anschließend 3.03 mmol 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Diese Mischung wurde  
15 dann 1 h gerührt und dieser Reaktionsmischung 3.0 mmol Benzylamin zuge tropft. Nach 16-stündigem Rühren wurden 10 mL Dichlormethan sowie 10 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung hinzugefügt und die Phasen anschließend getrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und  
20 10 mL Wasser gewaschen, danach mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das N-Benzyl-4-tert-butylbenzoesäureamid wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 66% erhalten.

## 25 Beispiel 5:

In einen 100 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 30 mL THF vorgelegt und dazu dann 6.00 mmol Fivalinsäure gegeben. Zu dieser Mischung wurden dann unter Rühren 3.2 mmol 1,4-Dimethylpiperazin  
30 hinzuge tropft und anschließend 6.5 mmol 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Diese Mischung wurde dann 2 h gerührt und dieser Reaktionsmischung 6.5 mmol

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 13 -

2-Phenylethylamin langsam zugetropft. Nach 3-stündigem Rühren wurden 30 mL Dichlormethan sowie 50 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung hinzugefügt, die Phasen anschließend getrennt und die wässrige Phase erneut mit 2 x 20 mL Dichlormethan gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen wurden nacheinander mit 40 mL Wasser, 50 mL gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und erneut 40 mL Wasser gewaschen, danach mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das N-Phenylethyl-pivalinsäureamid wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 90% erhalten.

## Beispiel 6:

Zu einer gerührten Lösung von 2.66 g 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) und 3.32 g Boc-Ser-OH (BOC-Serin: M=205.21) in 15 mL Dichlormethan wurden unter Kühlung tropfenweise 7.65 mmol des 1,4-Dimethylpiperazins so hinzugegeben, dass die Innentemperatur zwischen -5 und 0 °C lag. Bei 0 °C wurde dann das Rühren fortgesetzt, bis sich alles CDMT umgesetzt hatte (ca. 1 Stunde). Zu dieser Reaktionsmischung wurde dann bei -5 bis 0 °C eine Mischung bestehend aus 5.69 g H-Val-OBzl-p-tosylat (Valinbenzylester-p-Toluol-sulfonat : M=379.48) und 0.89 g des 1,4-Dimethylpiperazins in 7.5 mL Dichlormethan tropfenweise hinzugegeben, bevor für weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt wurde. Danach wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Solvens anschließend am Rotations-verdampfer entfernt und der Rückstand in 45 mL Essigsäureethylester aufgenommen. Die entstehende Suspension wurde dann nacheinander mit 15 mL Wasser, 15 mL 10%-iger Zitronensäure, 15 mL Wasser, 15 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und abschließend mit 15 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet, danach filtriert, im Vakuum eingeengt und aus

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 14 -

Essigsäureethylester / Petrolether umkristallisiert. Das Produkt wurde in 85%iger Ausbeute erhalten.

## Beispiel 7:

6 In einem 100 mL-Dreihalskolben wurden in 20 mL THF 8 mmol  
4-*tert*-Butylbenzoesäure und 6,06 mmol CDMT gegeben und zu dieser  
Mischung unter Rühren 3,1 mmol Dimethylpiperazin getropft. Nach einer  
Stunde wurden 20 mL Methanol zugegeben und die Mischung 16 h lang  
10 gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel abdestilliert, zum erhaltenen  
Rückstand 20 ml Methylenchlorid gegeben und mit 10 ml 5%-iger  
Zitronensäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde erst mit 30 mL  
gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit 30 mL  
Wasser gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration  
15 des Lösemittel abdestilliert. Auf diese Weise wurde der gewünschte Ester  
in einer Ausbeute von 85 % erhalten.

## Beispiel 8:

20 In einem 100 mL-Dreihalskolben mit Thermometer wurden 10 mL THF  
vorgelegt und dazu dann 3,00 mmol *tert*-Butylbenzoesäure gegeben. Zu  
dieser Mischung wurden unter Rühren 3,05 mmol 1,4-Dimethylpiperazin  
hinzugetropft und anschließend 3,03 mmol  
2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin zugegeben. Diese Mischung wurde 1  
h gerührt, bevor dieser Reaktionsmischung 3,0 mmol Benzylamin  
25 zugegetropft wurden. Nach 16-stündigem Rühren wurden dann 10 mL  
Dichlormethan sowie 10 mL einer wässrigen 5%-igen Zitronensäure-Lösung  
hinzugefügt und die Phasen anschließend getrennt. Die organische Phase  
wurde nacheinander mit 10 mL gesättigter  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 10 mL Wasser gewaschen, danach  
30 mit Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer  
vom Lösemittel befreit. Auf diese Weise wurde das

WO 91/96292

PCT/EP01/06655

- 15 -

N-Benzyl-tert-butylbenzoesäureamid als weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 93 % erhalten.

## Diskussion:

- Die Überlegenheit des vorliegenden Verfahrens gerade hinsichtlich der Ausbeute im Vergleich zu den bekannten Synthesemethoden zeigt sich u. a. im direkten Vergleich mit der bekannten Methode unter Verwendung von N-Methylmorpholin (siehe Vergleichsbeispiel 1) am Beispiel der Kopplungsreaktion von tert-Butylbenzoesäure und Benzylamin als jeweilige Carbonsäure- bzw. Aminkomponente. So werden mit dem bekannten System „CDMT (1,01 equiv.) / N-Methylmorpholin (1,017 equiv.)“ lediglich 67 % Ausbeute erzielt (siehe Vergleichsbeispiel 1), wohingegen mit dem erfindungsgemäßen Kopplungssystem, beispielsweise bestehend aus CDMT (1,01 equiv.) und deutlich verringerten Mengen an 1,4-Dimethylpiperazin (0,517 equiv.) eine stark erhöhte Ausbeute von 88 % erzielt werden kann (Beispiel 2), die bei veränderter Zugabetechnik und Optimierung der Aufarbeitung in einem vergrößerten Ansatz sogar noch auf >99 % gesteigert werden kann (Beispiel 3).
- Neben den ökologischen Vorteilen, wie geringere Abfallmenge an Base, sowie der optimierten Atomökonomie wurde mit dem vorliegenden Kopplungssystem bestehend aus einem 1,3,5-Triazin und einem cyclischen Diamin somit nun auch ein Kopplungssystem mit verbesserter chemischer Effizienz gefunden. Zusätzlich konnte die Reaktionszeit erheblich verkürzt werden: So wird bereits nach (weniger als) einer Stunde Reaktionszeit eine quantitative Umsetzung beobachtet. Werden anstelle von 1,017 Äquivalenten an N-Methylmorpholin des Standes der Technik (siehe Vergleichsbeispiel 1) 1,017 Äquivalente des cyclischen Diamins, 1,4-Dimethylpiperazin, verwendet, so wird statt 67 % Ausbeute wie beim Stand der Technik (Vergleichsbeispiel 1) eine gesteigerte Ausbeute von 93 % erzielt (Beispiel 8).

WO 01/96282

PCT/EP01/06653

- 16 -

Die Kopplungsreaktion verläuft aber auch mit anderen (bi-)cyclischen Diaminen mit jeweils tertiären Aminogruppen als dem 1,4-Dimethylpiperazin sehr effizient. So erhält man bei Verwendung des Diaminobicyclo[2.2.2]octan (DABCO) das gewünschte Kopplungsprodukt in 66 %iger Ausbeute (Beispiel 4). Das Beispiel 5 dokumentiert, dass das neue Kopplungsreagenz auch effizient für die Kopplung von aliphatischen Carbonsäuren eingesetzt werden kann (Ausbeute: 90 %). Zudem eignet sich das vorgeschlagene Verfahren auch in hervorragender Weise zur Kopplung von ungeschützten bzw. N-geschützten Aminosäuren bzw. entsprechenden Peptiden. Interessanterweise wird dabei sogar die Anwesenheit zusätzlicher funktioneller Gruppen toleriert, wie Beispiel 6 belegt. So verläuft die Kopplung mit dem neuen System hocheffizient mit 85 % Ausbeute bei der Synthese des Kopplungsprodukts ausgehend von BOC-Ser-OH und H-Val-OBzl<sup>+</sup>tosylat (Beispiel 6).

15

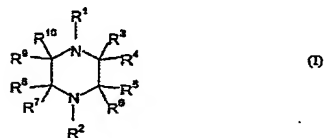
WO 01/96282

PCT/EP01/06655

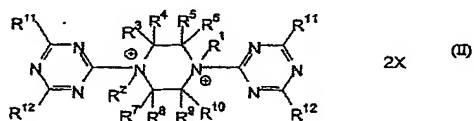
- 17 -

## Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Amiden oder Estern aus Carbonsäuren und einer Amin- oder Alkoholkomponente in Gegenwart eines 1,3,5-Triazins sowie eines tertiären Amins oder eines Triazin-Amin-Addukts und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, dadurch gekennzeichnet, dass als tertiäres Amin ein (bi-)cyclisches Diamin der allgemeinen Formel I



oder ein daraus mit der Triazin-Komponente gebildetes Addukt der allgemeinen Formel II



- wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils für CH<sub>3</sub> oder gemeinsam für eine - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Brücke stehen und R<sup>3</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander = H, C<sub>1-18</sub>-Alkyl, C<sub>1-18</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Phenoxy oder Aryl bedeuten sowie 2X ein oder mehrere Anionen, vorzugsweise Halogenid-Ionen, wie z. B. Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> oder HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, oder Sulfat oder



WO 01/96282

PCT/EP01/86655

- 18 -

organische Carboxylatanionen bedeuten, oder beliebige Mischungen der Verbindungen I und/oder II eingesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Carbonsäure-Komponente Aminosäuren, vorzugsweise enantiomerenreine Aminosäuren und deren Derivate, wie N-geschützte Aminosäuren, N-geschützte Peptide mit mindestens einer freien Carboxylgruppe sowie Carbonsäuren der allgemeinen Formel  $R-COOH$  mit  $R = C_{6-14}$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $C_{1-10}$ -Alkylgruppen, gegebenenfalls  $C_{1-17}$ -Alkyl und  $C_{3-14}$ -Cycloalkyl verwendet werden.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Aminkomponente Aminosäuren, vorzugsweise enantiomerenreine Aminosäuren und deren Derivate, wie C-geschützte Aminosäuren oder C-geschützte Peptide, jeweils mit mindestens einer freien Aminogruppe, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel  $R-NH_2$  mit  $R = C_{6-14}$ -Aryl, gegebenenfalls substituiert mit einer oder mehreren  $C_{1-10}$ -Alkylgruppen, gegebenenfalls  $C_{1-17}$ -Alkyl und  $C_{3-14}$ -Cycloalkyl eingesetzt werden.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Chlor-substituierte 1,3,5-Triazin-Komponente verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als 1,3,5-Triazin das 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin (CDMT) verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als cyclisches Diamin N,N'-Dimethyl-1,4-piperazin eingesetzt wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als bicyclisches Diamin Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) eingesetzt wird.

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 19 -

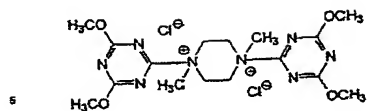
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Carbonsäure-Komponente vorgelegt wird und anschließend das cyclische Diamin, die Triazinkomponente sowie abschließend die Amin- oder die Alkoholkomponente zugegeben werden.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen zwischen - 80 und + 150 °C, vorzugsweise zwischen - 20 und + 40 °C und ganz besonders bevorzugt zwischen - 5 und + 25 °C, durchgeführt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines organischen Lösemittels, wie Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Essigsäureethylester, halogenierte Lösemittel, wie z. B. Dichlormethan, oder beliebigen Mischungen daraus durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das stöchiometrische Verhältnis zwischen cyclischem Diamin und der Triazinkomponente zwischen 0,30 und 1,10, insbesondere zwischen 0,30 und 0,75 und besonders bevorzugt zwischen 0,47 und 0,53, liegt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Carbonsäure zur Amin- bzw. Alkoholkomponente 0,2 bis 5,0 und bevorzugt 0,80 bis 1,20 beträgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis von Carbonsäure zur Triazinkomponente 0,5 bis 1,5 und bevorzugt 0,95 bis 1,0 beträgt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein Addukt der Formel (III)

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 20 -

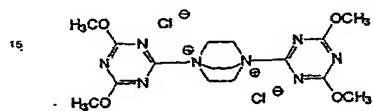
(III)



eingesetzt wird.

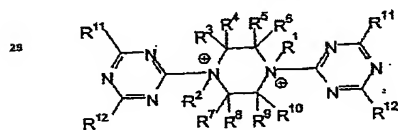
- 10 15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein Addukt der Formel (V)

(V)



eingesetzt wird.

- 20 16. Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



2X

(II)

- 30  
 worin R<sup>1</sup> bis R<sup>12</sup> unabhängig voneinander = H, C<sub>1-10</sub>-Alkyl, C<sub>1-10</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Phenoxy oder Aryl

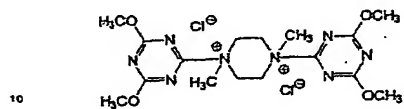
WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 21 -

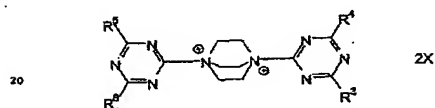
bedeuten, sowie 2X ein oder mehrere Anionen, vorzugsweise Halogenid-Ionen, wie z. B.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  oder  $\text{HSO}_4^-$ , oder Sulfat oder organische Carboxylatanionen bedeutet.

17. Verbindung nach Anspruch 15 der Formel (III)



18. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

18



25 worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander = H,  $\text{C}_{1-10}$ -Alkyl,  $\text{C}_{1-10}$ -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Phenoxy oder Aryl sowie 2X ein oder mehrere Anionen, vorzugsweise Halogenid-Ionen, wie z. B.  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$  oder  $\text{HSO}_4^-$ , oder Sulfat oder organische Carboxylatanionen bedeutet.

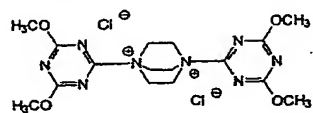
30

WO 01/96282

PCT/EP01/06655

- 22 -

19. Verbindung nach Anspruch 18 der Formel (V)



## 【国際公開パンフレット (コレクトバージョン)】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Dezember 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/96282 A1

(51) Internationale Patentsklassifikation: C07C 233/65,  
233/05, 231/02, 69/78, 67/08, C07K 1/10, 5/06, C07D  
487/02, 25/146 H (C07D 487/02, 241/00, 241/00)

Jürges (DE/DE); Friedrich-Ebert-Strasse 11, 83308 Trost-  
berg (DE); BARTHUBER, Anita (DE/DE); Manethausen  
4, 83530 Schnaitsee (DE); RAENDL, Roswitha (DE/DE);  
Gröbering 2, 83363 Kienberg (DE).

(52) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00655

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN, Postfach  
860 820, 81635 München (DE).

(53) Internationales Anmeldedatum:  
12. Juni 2001 (12.06.2001)

(54) Erfindungssprache: Deutsch

(55) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(56) Angaben zur Priorität:  
100 29 139.2 14. Juni 2000 (14.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsorte mit Ausnahme von  
US): DEGUSSA AG (DE/DE); Dr.-Albert-Pesch-Strasse  
32, 83308 Trostberg (DE).

(81) Bestimmungsorte (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU,  
HK, HM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MY, NZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TD, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(72) Erfinder: und  
(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): CRÖGER, Harald  
(DE/DE); Akademiestrasse 31, 83450 Hainz (DE); SANN,

(84) Bestimmungsorte (regional): ARIPO-Patent (GB,  
GA, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
europäisches Patent (AM, AZ, BY, EG, GR, HU, IL, IT,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AMIDES OR ESTERS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMIDEN ODER ESTERN

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing amides or esters from carboxylic acids and from an amine constituent or alcohol constituent in the presence of a 1,3,5-triazine and optionally in the presence of an organic solvent and of a tertiary amine. According to the invention, a (bi)cyclic diamine or an adduct formed therefrom with the triazine constituent is used as a tertiary amine in a preferred stoichiometric ratio of diamine to the triazine constituent ranging from 0.30 to 1.10; the stoichiometric ratio of carboxylic acid to the amine constituent or alcohol constituent should range from 0.2 to 5.0, and; the molar ratio of carboxylic acid to the triazine constituent ranges from 0.5 to 1.5. Amino acids such as N-protected amino acids and peptides serve as carboxylic acid constituents, and (C-protected) amino acids or a C-protected peptide serve as the amine constituent. 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (CDMT) is used as the preferred 1,3,5-triazine, and the N,N'-dimethyl-1,4-piperazine is used as the cyclic diamine. In addition to this method, which can be carried out at temperatures ranging from -80 to +150 °C and in the presence of an organic solvent, the invention also relates to adducts comprised of (bi)cyclic diamine and 1,3,5-triazine. Compared to the prior art, higher yields with shorter reaction times are achieved using the described method, and distinctly smaller waste quantities of tertiary amine bases occur.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amid- oder Estern aus Carbonsäuren und einer Amin- oder Alkoholkomponente in Gegenwart eines 1,3,5-Triazines und gegebenenfalls in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels sowie eines tertiären Amins. Bei dem als tertiäres Amin ein (bi-)cyclisches Diamin oder ein dessen mit der Triazin-Komponente gebildetes Addukt im bevorzugten stöchiometrischen Verhältnis zur Triazinkomponente von 0,30 bis 1,10 eingesetzt wird; das stöchiometrische Verhältnis von Carbonsäure zur Amin- bzw. Alkoholkomponente sollte zwischen 0,2 und 5,0 und das Molverhältnis von Carbonsäure zur Triazinkomponente 0,5 bis 1,5 betragen. Als Carbonsäurekomponenten kommen Aminosäuren wie z.B. N-geschützte Aminosäuren und Peptide und als Aminkomponente (C-geschützte) Aminosäuren oder ein C-geschütztes Peptid in Frage. Als bevorzugtes 1,3,5-Triazin wird 2-Chlor-4,6-Dimethoxy-1,3,5-Triazin (CDMT) und als cyclisches Diamin das N,N'-Dimethyl-1,4-piperazin eingesetzt. Neben diesem Verfahren, das bei Temperaturen zwischen -80 und +150 °C, sowie in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels durchgeführt werden kann, beansprucht die vorliegende Erfindung auch Addukte aus (bi-)cyclischen Diamin und 1,3,5-Triazin. Mit dem vorliegenden Verfahren werden im Vergleich zum Stand der Technik höhere Ausbeuten bei kürzeren Reaktionszeiten erzielt und es fallen deutlich geringere Abfallmengen an tertiärer Aminbase an.

WO 01/96282 A1

WO 01/96282 A1



## Veröffentlicht:

- mit internationalen Recherchenbericht
- mit gebänderten Ansprüchen

Veröffentlichungsdatum der gebänderten Ansprüche:

4. April 2002

Zur Erklärung der Zeichensachen-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Glossare" oder  
Codes and Abbreviations) am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

【手続補正書】

【提出日】平成13年12月7日(2001.12.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

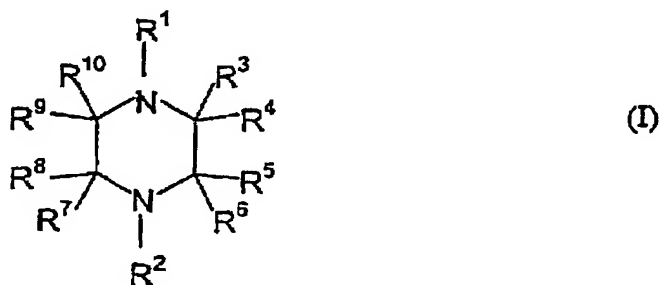
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

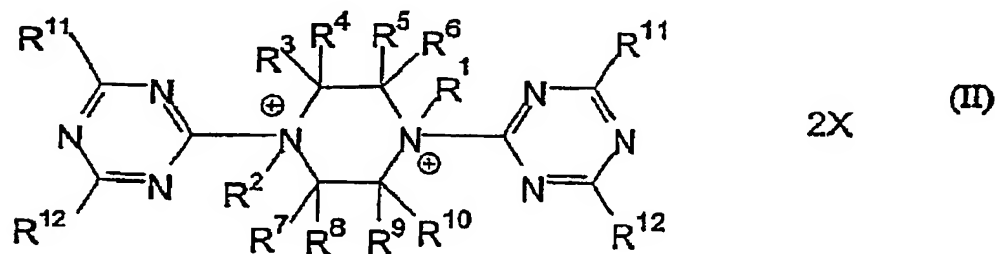
アミドまたはエステルをカルボン酸およびアミン成分またはアルコール成分から1, 3, 5-トリアジンならびに第3アミンまたはトリアジン-アミン付加物の存在下および場合によっては有機溶剤の存在下に製造する方法において、第3アミンとして一般式I

【化1】



で示される (二) 環式ジアミンまたはこれから一般式 II

【化2】



〔上記式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ  $CH_3$  を表わすかまたは一緒になって  $-(CH_2)_2-$  橋を表わし、 $R^3 \sim R^{12}$  は、互いに独立に  $=H$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $-アルキル$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $-アルコキシ$ 、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリールを表わし、ならびに  $2X$  は、1個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば  $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  もしくは  $HSO_4^-$ 、またはスルフェート陰イオンもしくは有機カルボキシレート陰イオンを表わす〕で示される、トリアジン成分と一緒に形成された付加物、または化合物 I および/または II の任意の混合物を使用することを特徴とする、アミドまたはエステルの製造法。

【請求項2】

カルボン酸成分としてアミノ酸、有利にエナンチオマー純粋のアミノ酸およびその誘導体、例えば少なくとも1個の遊離カルボキシル基を有するN保護されたペプチドならびに一般式  $R-COOH$ 〔式中、 $R$  は場合によっては1個以上の  $C_1 \sim C_{10}$ 、 $-アルキル$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $-アルキル$  および  $C_3 \sim C_{14}$ 、 $-シクロアルキル$  で置換された  $C_6 \sim C_{14}$ 、 $-アリール$  である〕で示されるカルボン酸を使用する、請求項1記載の方法。

【請求項3】

アミン成分としてアミノ酸、有利にエナンチオマー純粋のアミノ酸およびその誘導体、例



例えばそれぞれ少なくとも1個の遊離アミノ基を有するN保護されたアミノ酸またはC保護されたペプチド、または一般式 $R-NH_2$ 〔式中、Rは場合によっては1個以上の $C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-7}$ -アルキルおよび $C_{3-4}$ -シクロアルキルで置換された $C_{6-14}$ -アリールである〕で示される化合物を使用する、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

クロル置換された1, 3, 5-トリアジン成分を使用する、請求項1から3までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

1, 3, 5-トリアジンとして2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン(CDMT)を使用する、請求項1から4までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

環式ジアミンとしてN, N'-ジメチル-1, 4-ピペラジンを使用する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

二環式ジアミンとしてジアザビスクロ〔2, 2, 2〕オクタン(DABCO)を使用する、請求項1から5までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

カルボン酸成分を装入し、引続き環式ジアミン、トリアジン成分ならびに最終的にアミン成分またはアルコール成分を添加する、請求項1から7までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

反応を $-80 \sim +150^\circ\text{C}$ 、有利に $-20 \sim +40^\circ\text{C}$ 、特に有利に $-5 \sim +25^\circ\text{C}$ の温度で実施する、請求項1から8までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

反応を有機溶剤、例えばテトラヒドロフラン、メチル-第三ブチルエーテル、酢酸エチルエステル、ハロゲン化溶剤、例えばジクロロメタンまたはこれらからなる任意の混合物の存在下で実施する、請求項1から9までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項11】

環式ジアミンとトリアジン成分との化学量論的比が $0.30 \sim 1.10$ の間、殊に $0.30 \sim 0.75$ の間、特に有利に $0.47 \sim 0.53$ の間にある、請求項1から10までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

カルボン酸とアミン成分またはアルコール成分との比が $0.2 \sim 5.0$ 、有利に $0.80 \sim 1.20$ である、請求項1から11までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

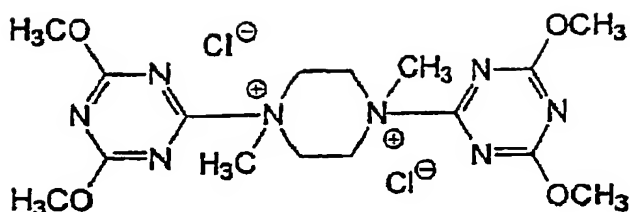
カルボン酸とトリアジン成分とのモル比が $0.5 \sim 1.5$ 、有利に $0.95 \sim 1.0$ である、請求項1から12までのいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

式(I I I)

【化 3】

(III)



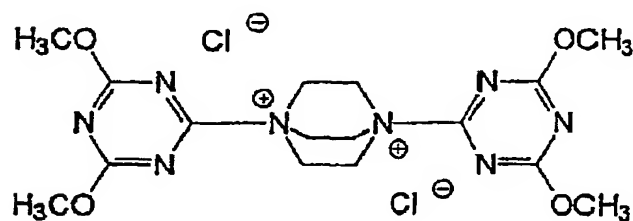
で示される付加物を使用する、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

式 (V)

【化 4】

(V)

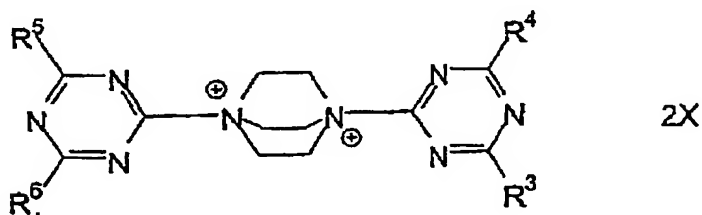


で示される付加物を使用する、請求項 1 から 13 までのいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

一般式 (I V)

【化 5】

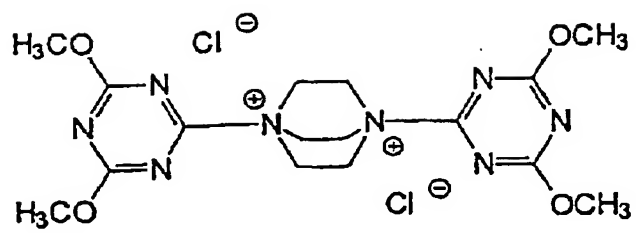


〔式中、R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> は、互いに独立に =H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>-アルコキシ、殊にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、フェノキシまたはアリールを表わし、ならびに 2X は、1 個以上の陰イオン、有利にハロゲン化物イオン、例えば Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup> もしくは HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、またはスルフェート陰イオンもしくは有機カルボキシレート陰イオンを表わす〕で示される化合物。

【請求項 17】

式 (V)

【化6】



で示される、請求項16記載の化合物。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. Appl. No. PCT/EP 01/06655
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C233/05 C07C233/02 C07C69/78 C07C67/08 C07K1/10 C07K5/06 C07D487/08 C07D251/46 //(C07D487/08,241:00,241:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. PRIOR ART SEARCHED</b> Abstracts of documents searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07K C07D		
Documents searched other than references (classification system followed by classification symbols)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ASS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim or No.
P, X	EP 1 085 000 A (TOKUYAMA CORP) 21 March 2001 (2001-03-21)	1-6, 8-14, 16, 17
P, Y	the whole document	7, 15, 18, 19
X	DE 22 15 720 A (CIBA-GEIGY AG) 19 October 1972 (1972-10-19)	1-6, 8-14, 16, 17
Y	claim 15; example 14 the whole document	7, 15, 18, 19
Y	EP 0 410 182 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC) 30 January 1991 (1991-01-30) page 6, line 35-46; claim 1; example 11	7, 15, 18, 19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of the C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed by serial.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) as which is used to establish the publication date of another claimant or other applicant (reasons are specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such considerations being subject to a proviso defined in the art. "S" document members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 October 2001		16/10/2001
Name and address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5011, München 5 DE - 85609 München Tel. (+49-89) 344-3440, Tx. 31 001 0000 Fax (+49-89) 344-3441		Authorized officer Von Daacke, A

Form PCT/IB/2001/1 (second sheet) July 1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/EP 03/06655
C. (Officially) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reasons for citation
A	<p>Z.J. KAMINSKI ET AL.: "A study on the Activation of Carboxylic Acids by Means of 2-Chloro-4,6-diethoxy-1,3,5-triazine and 2-Chloro-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazine" J. ORG. CHEM., vol. 63, no. 13, 1998, pages 4248-4255, XP002928029 page 4248 -page 4249</p>	1-19

Form PCT/ISOR (with amendments of second sheet) (May 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.  
PCT/EP 01/06655

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 1085000	A	21-03-2001	EP	1085000 A1	21-03-2001
			CR	1304392 T	18-07-2001
			WO	0053544 A1	14-09-2000
DE 2215720	A	19-10-1972	CH	574759 A5	30-04-1976
			BE	781821 A1	04-10-1972
			CA	1004669 A1	01-02-1977
			DE	2215720 A1	19-10-1972
			FR	2132420 A5	17-11-1972
			GB	1378440 A	27-12-1974
			IT	952504 B	30-07-1973
			JP	55036974 B	25-09-1980
			US	3826788 A	30-07-1974
EP 0410182	A	30-01-1991	AU	5876590 A	10-01-1991
			CA	2020650 A1	08-01-1991
			DD	290658 A5	06-06-1991
			EP	0410182 A2	30-01-1991
			JP	3081289 A	05-04-1991

Form PCT/ISA/210 (patent family member) (July 1992)



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		Pat. Anmeldenummer PCT/EP 01/06655
Übersetzung ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in der ersten Kommunikation Teile	Dat. Ausgabedat.
A	Z.J. KARINSKI ET AL.: "A study on the Activation of Carboxylic Acids by Means of 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine and 2-Chloro-4,6-diphenoxy-1,3,5-triazine" J. ORG. CHEM. Bd. 63, Nr. 13, 1998, Seiten 4248-4255, XP002928029 Seite 4248 -Seite 4249	1-19

Prozess PCT/Schweiz (Fortsetzung von Blatt 2) (Art. 100)



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**  
 Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 von **Internationaler**  
**PCT/EP 01/06655**

Im Recherchenbericht angegebene Patentkennzeichen	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1085000 A	21-03-2001	EP 1085000 A1	21-03-2001
		CM 1304392 T	18-07-2001
		WO 0053544 A1	14-09-2000
DE 2215720 A	19-10-1972	CH 574759 A5	30-04-1976
		BE 781621 A1	04-10-1972
		CA 1004669 A1	01-02-1977
		DE 2215720 A1	19-10-1972
		FR 2132420 A5	17-11-1972
		GB 1378440 A	27-12-1974
		IT 952504 B	30-07-1973
		JP 55036974 B	25-09-1980
		US 3826788 A	30-07-1974
EP 0410182 A	30-01-1991	AU 5878590 A	10-01-1991
		CA 2020650 A1	08-01-1991
		DD 290658 A5	06-06-1991
		EP 0410182 A2	30-01-1991
		JP 3081289 A	05-04-1991

Produkt PCT/EP 01/06655 (Patentfamilie) (Date: 1991)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 C 271/22

C 0 7 C 271/22

// C 0 7 B 61/00

C 0 7 B 61/00 3 0 0

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,CA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ハラルト グレーガー

ドイツ連邦共和国 ハーナウ アカデミーシュトラッセ 3 1

(72)発明者 ユルゲン ザンス

ドイツ連邦共和国 トローストベルク フリードリヒ-エーベルト-シュトラッセ 1 1

(72)発明者 アニータ バルトフーバー

ドイツ連邦共和国 シュナイトゼー マンテルスハム 6

(72)発明者 ロスヴィータ ハインドル

ドイツ連邦共和国 キーンベルク グレッシング 2

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC48 AC53 BA51 BB12 BB14 BC10 BC31 BC32 BC34

BD21 BJ50 BV72 KC30 RA04

4H039 CA66 CA71 CD30 CD50

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspto)